

# CYANOHETEROCYCLIC DERIVATIVE OR ITS SALT

**Publication number:** JP2003206230 (A)

**Publication date:** 2003-07-22

**Inventor(s):** HARADA HIROCHIKA; TAKUWA TOMOFUMI; OKAZAKI TOSHIO; HIRANO YUSUKE +

**Applicant(s):** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD +

**Classification:**

- international: A61K31/4418; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4436; A61K31/495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5377; A61P13/02; A61P21/02; A61P43/00; C07D213/85; C07D239/47; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; A61K31/4418; A61K31/4427; A61K31/495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5375; A61P13/00; A61P21/00; A61P43/00; C07D213/00; C07D239/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; (IPC1-7): A61K31/4418; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4436; A61K31/495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5377; A61P13/02; A61P21/02; A61P43/00; C07D213/85; C07D239/47; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12

- European:

**Application number:** JP20020003289 20020110

**Priority number(s):** JP20020003289 20020110

## Abstract of JP 2003206230 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To create a medicine exhibiting an excellent high conductance type calcium-sensitive K channel opening action and a therapeutic agent for pollakiuria and urinary incontinence based on the opening action. ;

**SOLUTION:** This high conductance type calcium sensitive K channel opening medicine comprises a cyanoheterocyclic derivative represented by general formula (I) [wherein R<SP>1</SP>is an optionally substitutable aryl or aromatic heterocyclic group; R<SP>2</SP>is (1) a substitutable O-lower alkyl or the like, (2) a substitutable S-lower alkyl or the like or (3) an amino which may be substituted with a lower alkyl; R<SP>3</SP>is H, a CO-nonaromatic heterocyclic group or the like; X is N, CH or CR<SP>4</SP>; R<SP>4</SP>is a lower alkyl, a COO-lower alkyl or the like]. ; COPYRIGHT: (C) 2003,JPO



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-206230  
(P2003-206230A)

(43) 公開日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ページ数 (参考)
A 6 1 K	31/4418	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 5 5
	31/443	31/443	4 C 0 6 3
	31/4433	31/4433	4 C 0 8 8
	31/4436	31/4436	
	31/495	31/495	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-3289(P2002-3289)

(22) 出願日 平成14年1月10日 (2002.1.10)

(71) 出願人 000008677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 原田 博規

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 宅和 知文

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

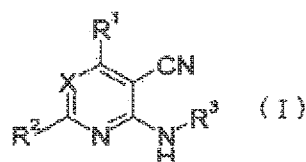
(54) 【発明の名称】 シアノヘテロ環誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【課題】優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療薬の創製

【解決手段】一般式 (I) で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【化】



〔式中の記号は、以下の意味を示す。〕

R<sup>1</sup>：置換されてよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環基。R<sup>2</sup>：(1) 置換されてよい O-低級アルキル等、

(2) 置換されてよい S-低級アルキル等、あるいは

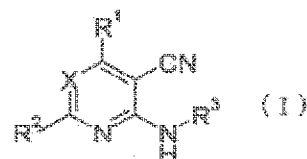
(3) 低級アルキルで置換されてよいアミノ若しくは環状アミノ基。

R<sup>3</sup>：-H、-COO-非芳香族ヘテロ環基等。X：N、CH又はCR<sup>4</sup>。R<sup>4</sup>：低級アルキル、-COO-低級アルキル等。〕

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【化1】



【式中の記号は、以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>: ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環基。

R<sup>2</sup>:

(1) -OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい O-低級アルキル若しくは O-低級アルケニル、(2) -OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい-S-低級アルキル若しくは-S-低級アルケニル、あるいは、(3) -NH(低級アルキル)若しくは N(低級アルキル)、又は低級アルキルで置換されていてもよい環状アミノ基。但し、R<sup>2</sup>が N(低級アルキル)を示すとき、窒素原子に置換する2つの低級アルキルはそれぞれ異なってもよい。

R<sup>3</sup>: -H、-CO-低級アルキル、-CO-アリール、CO-芳香族ヘテロ環基、CO-非芳香族ヘテロ環基。

X: N、CH又はCR<sup>4</sup>。

R<sup>4</sup>: 低級アルキル、カルボキシル、COO-低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。」

【請求項2】膀胱平滑筋弛緩剤である請求項1記載の医薬。

【請求項3】頻尿、尿失禁治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項4】請求項1記載の一般式(1)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。但し、以下に挙げる化合物を除く。4-アミノ-5-シアノ-2-メトキシ-6-フェニルピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-フェニルピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メトキシ-6-(2-メチルフェニル)ピリミジン、

ル)ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-(4-メチルフェニル)ピリミジン、

4-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチルスルファニルピリミジン、

4-アミノ-6-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メトキシピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-2-メチルスルファニルピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン、

2-アミノ-3-シアノ-6-メチルスルファニル-4-フェニルピリミジン、及び2-アミノ-3-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン。

【請求項5】請求項4記載のシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、殊に高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、膀胱平滑筋弛緩剤及び頻尿又は尿失禁治療剤として有用な、新規シアノヘテロ環誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

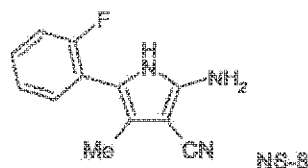
【0002】

【従来の技術】Kチャネルは細胞の静止膜電位や活動電位の発生に重要な役割を果たしており、Kチャネルの開口は細胞膜を過分極させることにより細胞の興奮性を抑制して、平滑筋弛緩作用を発現することが知られている(J.Urol., 154, 1914-20, 1995)。高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル(maxi-Kチャネル若しくは鉀チャンネルともいう)は細胞内Ca濃度の上昇、膜の脱分極を感知して開口するカルシウム感受性Kチャネルの1つであり、広く生体内に分布して興奮性の負のフィードバック系として重要な機能を担っている(Ann.J.Physiol., 291, C9-C34, 1996)。そのためmaxi-Kチャネルを開口する薬剤は、平滑筋においては弛緩作用を、あるいは神経細胞においては過度の神経興奮の抑制作用を発現することで、様々な臓器機能保護作用、臓器機能改善作用を示すことが期待される。その中でも特に膀胱平滑筋はmaxi-Kチャネル阻害剤であるカリブドトキシン及びイベリオトキシンに対する感受性が高いことが知られており(J.Pharmacol.Exp.Ther., 273(1), 439-443, 1991)、maxi-Kチャネルを開口する薬剤は高い膀胱選択性を示す頻尿・尿失禁の治療薬として期待できる。

【0003】maxi-Kチャネル開口薬については、以下の構造のピロール誘導体であるNS-8がラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用を示し、その作用に対しカリブドトキシンが阻害作用を発現し、更に麻酔ラット律動性膀胱収縮を消失させ、膀胱の最大収縮圧に影響を与えないことと膀胱容量を増大させた旨が報告されている(日本泌尿器科学

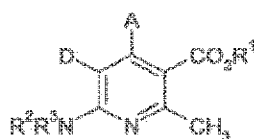
会雑誌、89(2)、138、(1998)。

【化2】



【0004】また、特開平8-67670号公報には、以下に示す4-フェニル-6-アミノニコチン酸誘導体がmaxi-Kチャンネル調節剤として開示され、脳疾患の処置に有用であることが記載されている。

【化3】



(式中、R4はニトロ又はシアノを表す。その他の記号については、該公報を参照のこと。)

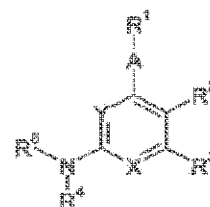
【0005】この他、EP477819及びEP617023のベンズイミダゾール誘導体、W094/22807及びW096/06610のピリジン誘導体、W096/2547のチオピラノピリジン誘導体、EP698597のシクロヘキサジエン誘導体、EP758649のピラン誘導体、W098/04135の含窒素5員環誘導体、W098/16222のインドール誘導体、W098/23273及びW099/09983のキノリン誘導体、W099/07669及びW099/07670のアントラニル酸誘導体がmaxi-Kチャンネル開口薬として報告されているが、本発明のシアノヘテロ環誘導体についての報告はない。

【0006】一方、本発明のシアノヘテロ環誘導体に含まれる化合物の一部は、J. Prakt. Chem. (1989), 331(2), 207-11, Heterocycles (1987), 26(3), 613-16, J. Heterocycl. Chem. (1998), 35(2), 413, ibid. (1990), 27(3), 647-60, Arch. Pharmacol. Res. (1995), 18(1), 51-5等に記載されているが、いずれもこれらの化合物と「高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬」、「膀胱平滑筋弛緩剤」又は「頻尿、尿失禁治療剤」との関係については報告されていない。

【0007】また、W001/62233には、下記の構造の誘導体がアデノシン受容体調節剤として開示され、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護作用、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸器系疾患、うつ、喘息、アレルギー性疾患、低酸素症、虚血、けいれん及び薬物依存症のコントロール及び／又は予防に有用であると記載されている。

【0008】

【化4】



(式中の記号については、該公報を参照のこと。)

【0009】しかし、これらの化合物と「高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬」、「膀胱平滑筋弛緩剤」、「頻尿、尿失禁治療剤」との関係については全く報告されていない。

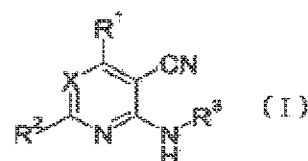
【0010】

【発明が解決しようとする課題】このような状況下、さらに優れたmaxi-Kチャンネル開口薬、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療剤の創製が期望されている。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、maxi-Kチャンネルの開口活性を有する化合物につき鋭意研究を行ったところ、シアノヘテロ環誘導体が優れたmaxi-Kチャンネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成させた。即ち、本発明は、一般式(I)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬に関する。

【化5】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R1: ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環基。

R2:

(1) -OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい -O- 低級アルキル若しくは -O-低級アルケニル、(2) -OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい -S- 低級アルキル若しくは -S- 低級アルケニル、あるいは、(3) -NH (低級アルキル) 若しくは -N (低級アルキル)2、又は低級アルキルで置換されていてもよい環状アミノ基。但し、R2が -N

(低級アルキル)<sub>2</sub>を示すとき、窒素原子に置換する2つの低級アルキルはそれぞれ異なってもよい。

R<sup>2</sup>: -H、-COO-低級アルキル、-COO-アリール、-COO-芳香族ヘテロ環基、-COO-非芳香族ヘテロ環基。

X: N、CH又はCR<sup>4</sup>。

R<sup>4</sup>: 低級アルキル、カルボキシル、-COO-低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。]

【0012】具体的には、上記一般式(I)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする膀胱平滑筋弛緩剤である医薬、さらには、頻尿、尿失禁治療剤である医薬に関する。

【0013】また、本発明は、上記一般式(I)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩、あるいは該化合物を有効成分とする医薬に関する。但し、以下に挙げる化合物を除く。4-アミノ-5-シアノ-2-メトキシ-6-フェニルピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-フェニルピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メトキシ-6-(2-メチルフェニル)ピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-(4-メチルフェニル)ピリミジン、4-アミノ-6-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチルスルファニルピリミジン、4-アミノ-6-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メトキシピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-2-メチルスルファニルピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン、2-アミノ-3-シアノ-6-メチルスルファニル-4-フェニルピリジン、及び3-アミノ-3-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリジン。

【0014】本発明のシアノヘテロ環誘導体は、少なくとも1つの窒素原子を環構成原子として有する6員環芳香族ヘテロ環上の、特定の位置に窒素原子が置換し、さらにシアノ基が1つ置換している点に構造上の特徴を有し、maxi-βチャンネルに対する開口作用を有する点に薬理上の特徴を有する。

【0015】

【発明の実施の形態】

【0016】一般式(I)で示される化合物についてさらに説明すると、以下の通りである。本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル」とはC<sub>1-6</sub>のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル又はイソプロピル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはC<sub>1-4</sub>のアルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。「低級アルケニル」とは、C<sub>2-6</sub>のアルケニルであり、具体的には、エチニル、1-プロペニル、3-プロペニル、1-ブテニル、4-ブテニル、1-ペンテニル若しくは

1-ヘキセニル又は2-プロペニル若しくは1-メチル-2-プロペニル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは3-プロペニルである。「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

【0017】「アリール」とは、C<sub>3-14</sub>の単環乃至3環の炭化水素芳香環を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。「芳香族ヘテロ環基」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1以上有する5乃至6員環芳香族ヘテロ環の1個基を意味し、具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ピラジニル、ビリジニル、ビリダジニル等が挙げられ、R<sup>1</sup>における「芳香族ヘテロ環基」として好ましくは、チエニル、フリル、ピロリルであり、R<sup>2</sup>における「芳香族ヘテロ環基」として好ましくは、チエニル、ビリジルである。

【0018】「環状アミノ基」とは、窒素、酸素、硫黄を含んでもよい3乃至7員環の環状アミンの1個基を意味し、具体的には、アジリジニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼビニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられる。「非芳香族ヘテロ環基」とは、3乃至7員環の窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する非芳香族ヘテロ環の1個基を意味し、具体的には、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニルである。なお、硫黄を有する非芳香族ヘテロ環の場合、その硫黄原子は酸化されていてもよい。

【0019】本発明において、「置換されていてもよいフェニル」「置換されていてもよいビリジル」「置換されていてもよいN-オキシドビリジル」における許容される置換基とは、これらの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に1つ以上置換基を有していてもよい。好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい-CO-低級アルキル、ハロゲン、-COOH、-COO-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、-OH、ニトロ、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、シアノ、-COO-低級アルキルを挙げることができる。

【0020】本発明化合物には、置換基の種類により二

重結合やアミド結合等に基づく幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をもすべて包含する。また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があります。不斉炭素原子に基づく異性体が存在する。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

【0021】また、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも包含される。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解等により又は生理学的条件下で本発明化合物の-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH等の官能基に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161, 1985.や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻分子設計163-196.に記載の基が挙げられる。

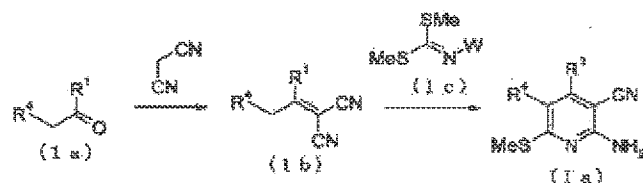
【0022】さらに本発明化合物は、置換基の種類により酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メクスルホン酸、エクスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナト

リウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学的に許容されうる塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0023】(製造法)本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合があり、このような官能基としてはアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が挙げられる。それらの保護基としては例えばグリーン(Green)及びウツツ(Kuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」(第3版)に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

【0024】(第一製法)

【化6】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を、Wはシアノ又はp-トリエンシルホルニルを示す。以下同様。)

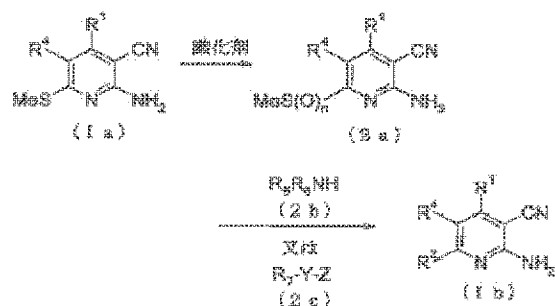
本発明化合物のうち、一般式(Ia)で表される化合物は、一般式(1a)で表されるケトン体から一般式(1b)で表されるジシアノエチレン体を経て製造できる。反応対応量のケトン体(1a)とマロニトリル、あるいは過剰量を用い、無溶媒又はジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン等、反応に不活性な溶媒中で反応を行うことによって、ジシアノエチレン体(1b)が得られる。反応溶媒は、特にトルエンが好ましい。また、反応対応量のグリシンなどのアミノ酸、酢酸アンモニウムなどの塩、ピペリジンなどの有機塩基又はその酢酸塩を触媒として用いるのが好ましく、その中でもピペリジンが好ましい。反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい(Kantam K. L.ら Chem. Commun., (9), 1033-1034, 1998等)。また、本反応はアルミナ(Aluminum oxi-

de Merck 60など)と反応対応量のケトン体(1a)とマロニトリルを用い、無溶媒或いは、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン等、反応に不活性な溶媒中で行うことができ、好ましくは無溶媒で行われる。反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(J-R Pougyら Tetrahedron Lett., Vol. 23, No. 47, 4929-4932, 1982等)。得られたジシアノエチレン体(1b)と一般式(1c)で表されるビスメチルチオメチレン体及び炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化カリウムなどの塩基を反応対応量あるいは過剰量用い、無溶媒或いは水、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、塩化メチレン、ジクロロエタン等反応に不活性な溶媒中、反応を行うことによって、本発明化合物(Ia)が得られる。溶媒として特にアルコールが好ましく、反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい(Pescke Klausら Z. Chem. 404-405, 198

3等)

【化7】

【0025】(第二製法)

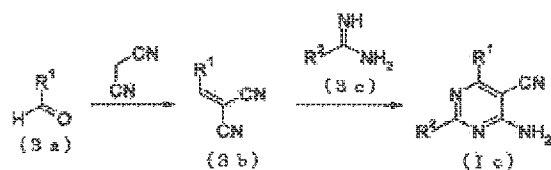


(式中、 $R^1$ は前述の意味を； $n$ は1又は2の整数を； $R^5$ 及び $R^6$ は(1)一方が低級アルキルを示し、もう一方が低級アルキル若しくはHを、又は(2)隣接する窒素原子と一体となって環状アミノ基を； $R^7$ はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニルを； $Y$ はO又はS原子を； $Z$ はNa、K又はLi原子を示す。以下同様。)

本発明化合物のうち、一般式(1b)で表される化合物は、第一製法に示す方法で製造した本発明化合物(1a)を酸化し、一般式(2b)で示されるアミン又は一般式(2c)で示されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドで置換することにより製造できる。本発明化合物(1a)を等量または過剰量のメタクロロ過安息香酸、過酸化水素などの酸化剤と、無溶媒あるいはエーテル、THF、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で反応させることにより、スルホン体又はスルホキシド体(2a)を得る。スルホン又はスルホキシド体(2a)に対し、等量または過剰量の一般式(2b)で示されるアミンまたは一般式(2c)で表されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドを、無溶媒或いはDMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で加え、場合により炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下反応を行うことにより、本発明化合物(1b)が得られる。

【0026】(第二製法)

【化8】

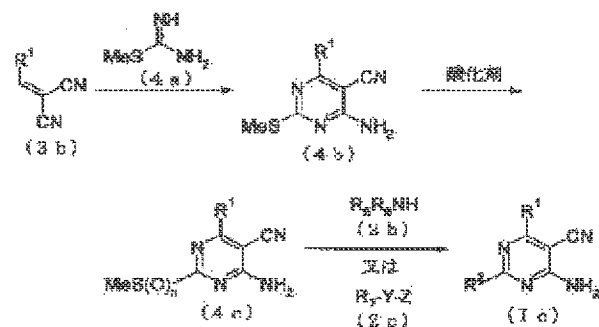


本発明化合物のうち、一般式(1c)で表される化合物は、一般式(3a)で表されるアルデヒド体から一般式(3b)で表されるジシアノエチレン体を経て製造できる。反応対応量のアルデヒド体(3a)とマロノニトリ

ル、或いは過剰モルを用い、無溶媒或いは、水、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム等、反応に不活性な溶媒中で反応を行うことによって、ジシアノエチレン体(3b)が得られる。反応溶媒は、特にアルコールと水の混合溶媒が好ましい。また、反応対応量のグリシンなどのアミノ酸、酢酸アンモニウムなどの塩、ピペリジンなどの有機塩基及びその酢酸塩を触媒として用いるのが好ましく、その中でも特にグリシンが好ましい。反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(W. S. Emerson, T. M. Patrick Jr, J. Org. Chem., 14, 790, 1949, J. B. Baslus, Tetrahedron Lett., 955, 1963等)。ジシアノエチレン体(3b)に対し、等量または過剰量の一般式(2b)で示されるアミン体を、無溶媒或いは、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で加え、場合により炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン等の塩基の存在下反応を行うことにより、本発明化合物(1c)が得られる。反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい。

【0027】(第四製法)

【化9】



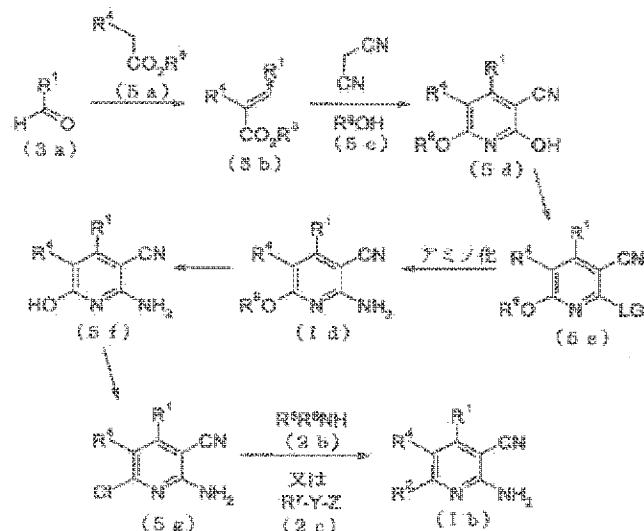
本発明化合物のうち、一般式(1c)で表される化合物は、第三製法に示す方法で製造した化合物(3b)から製造できる。一般式(4b)で示される化合物を酸化し、一般式(2b)で示されるアミン又は一般式(2

c)で示されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドで、第二製法に示す方法で置換することにより製造できる。ジシアノメチレン体(3b)とチオウレア体(4a)を用いて、第三製法と同様の反応を行うことにより、ピリミジン体(4b)が得られる。このピリミジン

体(4b)に対し、第二製法と同様の反応を行うことにより本発明化合物(1c)が得られる。

【0028】(第五製法)

【化10】

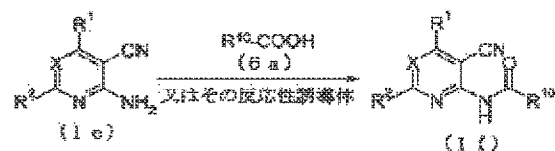


(式中、LGはp-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ハロゲン等の脱離基を示す。)  
本発明化合物のうち、一般式(1b)で示される化合物は、以下の工程によっても製造することができる。アルデヒド体(3a)と酢酸誘導体(5a)に対し、第三製法と同様の反応を行うことにより、一般式(5b)で示されるエステル体を得られる。さらにこのエステル体(5b)とマロノニトリルをアルコール中、対応するアルコキシドを作用させることにより、一般式(5d)で示されるピリジン体を得られる。ピリジン体(5d)を、一般式(5c)で示されるトシラート体、メシラート体、ハライド体等の、脱離基を有する化合物へ変換した後、通常のアミノ化条件でアミノ化することにより、本発明化合物(1d)が得られる。通常のアミノ化条件としては、酢酸アンモニウムを用いる方法(A. Nuvole et al. Heterocycl. Chem. 15, p.1513, 1978等)、ラネイニッケル-ヒドラジンを用いる方法(D. M. Houston et al. J. Med. Chem. 28 (4), p. 467, 1985等)、アセトアミド-炭酸カリウムを用いる方法(KORODI F, SYNTHETIC COMMUN. 21(18-19), 1841-1846, 1991等)が挙げられる。また、アリルアミン、アジ化ナトリウム、フタルイミドカリウムなどを求核置換した後、パラジウム、水素添加、ヒドラジン等で脱保護又は還元する二段階のアミノ化反応も適用できる。さらに、本発明化合物(1d)に対し、通常のアシル化反応及びクロロ化反応を行い、第二製法に示す方法と同様の方法で、化合物(1b)が得られる。ここで、R<sup>3</sup>が-COO-低級アルキルを示す場合は、加水分解反応、アミド化反応等の通常の官能基変換を行い、R<sup>3</sup>がカルボキシル、1つ若しくは2つの低級アル

キルで置換されていてもよいカルバモイルである別の本発明化合物を製造することもできる。

【0029】(第六製法)

【化11】



(式中、Xは前述の意味を、R<sup>4</sup>は低級アルキル、アリール、芳香族ヘテロ環基、非芳香族ヘテロ環基を示す。以下同様。)

本発明化合物(1f)は、本発明化合物(1e)に対してアシル化を行うことにより製造できる。化合物(6a)の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル等の通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスグシニミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物が挙げられる。

【0030】また、化合物(6a)を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときなどは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC-11C1)などの縮合剤を使用するのが好適である。

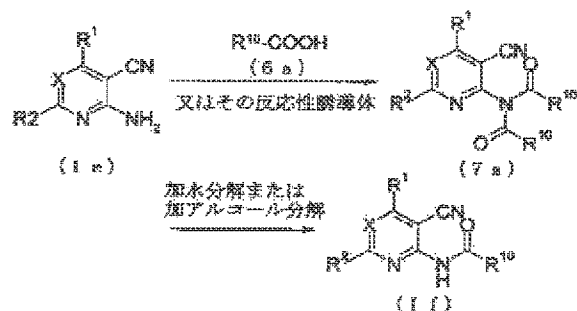


【0031】反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エーテル、THF、テトラヒドロピラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル（EtOAc）等のエステル類；アセトニトリル、DMFやDMSO等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

【0032】なお、反応に際して、化合物（6a）又はその反応性誘導体を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、ピコリン、ルチジン、水素化ナトリウム（NaH）などの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、N，N-ジメチルアニリン塩酸塩などの弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。特に、THF、アセトニトリル、DMF等の溶媒中、NaH、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

【0033】（第七製法）

【化12】



また、上記第六製法のアシル化反応において、一般式（7a）で示されるジアシル化体が生成した場合、加水分解、加アルコール分解によって（1f）を製造することができる。加水分解、加アルコール分解は、水酸化ナトリウム（NaOH）、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド（NaOMe）などの塩基の存在下、水、EtOH、MeOH、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEKなど、または、水またはアルコールと他の溶媒の混合溶媒中で行われる。

【0034】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0035】各種の異性体は異性体間の物理的性質の差

を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

【0036】

【発明の効果】本発明の化合物はmaxi-Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極することで、例えば平滑筋の弛緩作用または神経興奮の抑制作用を介して、高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不寧、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害等の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛の軽減、特に膀胱不安定性の治療、例えば頻尿・尿失禁、夜尿症の予防及び／又は治療に有用である。

【0037】本発明化合物は摘出したラット膀胱標本自発収縮阻害作用を有し、当該阻害作用はmaxi-Kチャネル遮断薬として知られるカリプトキシン又はイベリオトキシンで遮断されることから、本発明化合物の作用がmaxi-Kチャネル開口作用に基づくことが確認され、また、本発明化合物の薬理作用は、以下の方法により確認された。

【0038】＜ラット摘出膀胱標本収縮阻害作用＞実験にはSD系雄性ラット（9～13週齢）を使用した。エーテル麻酔下に放血致死後、膀胱を摘出した。摘出した膀胱は直ちに37℃に保持したKrebs-Henseleit液（NaCl 118.4、KCl 4.7、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2、MgSO<sub>4</sub> 1.2、CaCl<sub>2</sub> 2.5、NaHCO<sub>3</sub> 25.0、glucose 11.1[mM]、95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>混合ガスにて通気）中で洗浄後、Krebs-Henseleit液を満たしたペトリ皿上で縦約10 mm幅約2 mmの縦方向の条片標本を作成した。標本の両端をセロフィンを介して綿糸で結紮し、片側をバス下部へ、他方をPDビッグアップへ固定、Krebs-Henseleit液を満たしたオルガンバス内に垂直に懸垂した。操作完了後、各条片に1.0 gの静止張力を負荷した後1.5～2時間放置して標本を安定させた。次にオルガンバス内の最終K<sup>+</sup>イオン濃度が15 mMになるように、KCl溶液を添加することにより収縮を惹起させた。その後更に約1～2時間放置して標本を安定させた後に実験を開始した。平滑筋の収縮はPDビッグアップを介して等尺性に測定し、その出力信号をひずみ応力アンプを介して増幅の後、ペンレコーダーにてチャートを連続記録した。また同時にアナログ／デジタル信号変換装置を介して各解析対象となる収縮波形を電気データとしてパーソナルコンピューターに取得した後、解析ソフトによりその収縮下面積を算出した。実験開始直後の5分間の収縮を、被験薬投与前値（100%対照値）とした。次に被験

薬を30分間隔でバス内に投与し、それぞれ投与25分後からの5分間の収縮を解析に供した。被験薬は公比3または10で低用量から累積的に投与した。被験薬の作用は投与前値（100%対照値）に対して50%抑制する用量として表した。また被験薬の最高用量による収縮波形の取得を終了後、maxi-Kチャネルの選択的遮断剤であるカリブドト

キシン又はイベリオトキシンをオルガンバス内終濃度が100  $\mu$ Mとなるように投与し、被験薬の作用が遮断されるか否かを観察した。

【0039】

【表1】

実施例	ラット抽出膀胱標本収縮阻害作用 IC <sub>50</sub> / $\mu$ M
5	0.20
18	0.43
21	0.99
NS-8 (参考)	1.1

【0040】以上のように、本発明化合物はラット抽出膀胱標本収縮の抑制作用を有していた。また、これらの作用がカリブドトキシン又はイベリオトキシンの投与により遮断されたことにより、本発明化合物の膀胱平滑筋収縮抑制作用がmaxi-Kチャネル開口作用を介したものであることが確認された。

【0041】＜ヒト膀胱由来培養細胞の86ルビジウム流出に対する作用＞本実験はDanielら (Journal of Pharmacological Methods, 25, 185-193, 1991) により記載された方法に従いわずかに変更して行った。実験にはヒト膀胱由来培養細胞 (HTB-9) を使用した。本細胞はMonenらにより、maxi-Kチャネルが豊富に存在することが確認されている (J. Membrane Biol., 161, 247-256, 1998)。本細胞を10%のウシ胎児血清を含有するRPMI-1640培地の入った96-ウェル培養皿上で、細胞が密になるように培養した。次に、培地を吸引除去し、Kの同族元素である86ルビジウム ( $^{86}\text{Rb}$ ) を  $1 \cdot \text{Ci}/\text{ml}$  で含有するRPMI-1640培地を  $100 \cdot 1/\text{well}$  となるように添加した。18〜24時間後、細胞をインキュベーション溶液 (HEPES-緩衝化塩溶液: HES, HEPES 20, NaCl 137, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 0.6, グルコース 7.7 [mM] からなる) でよく洗浄した。次に試験物質の存在下または非存在下で  $0.3 \cdot \text{M}$  のカルシマイシン (A23187)、DMSOを含むインキュベーション溶液を  $200 \cdot 1/\text{well}$  となるように添加した。30分後にインキュベーション溶液をビペットで回収し、更に新しいインキュベーション溶液を  $150 \cdot \mu\text{l}/\text{well}$  で添加、洗浄したものと混合し、細胞内から上清中に流出した  $^{86}\text{Rb}$  を完全に回収した (溶液1)。次に細胞内に残存する  $^{86}\text{Rb}$  を回収した。すなわちNaOH水溶液 (0.1 M) を  $0.175 \cdot 1/\text{well}$  で添加し15分間ミキサーで良く混合して細胞を破壊した後、HCl水溶液 (0.1 M) を  $0.17$

$5 \cdot 1/\text{well}$  で添加することでこれを中和し、ビペットで全て回収した (溶液2)。溶液の回収に付いずれも96-well培養皿 (白色) を用い、これを計数容器とした。計数容器に含まれる  $^{86}\text{Rb}$  の量を液体シンチレーションカウンターで測定した。細胞内より流出した  $^{86}\text{Rb}$  の増加は、 $[\text{溶液1中の放射活性cpm}] / ([\text{溶液1中の放射活性cpm}] + [\text{溶液2中の放射活性cpm}]) \times 100 (\%)$  として計算した。被験薬により増加した上記の  $^{86}\text{Rb}$  の流出量が100%となる用量を計算し、被験薬の活性とした。

【0042】その結果、本発明化合物は、ヒト膀胱由来培養細胞からの  $^{86}\text{Rb}$  流出を強力に増加させた。以上の結果から、本発明化合物はヒト膀胱細胞のmaxi-Kチャネル開口作用を有していることが示された。

【0043】＜ウレタン麻酔ラットの律動的膀胱収縮に対する作用＞SD系雄ラット (約300 g) を使用した。ウレタン麻酔 (1.2 g/kg、腹腔内投与)、自発呼吸下は、外尿道から膀胱内にカテーテルを挿入した。他端は三方活栓を介して、圧カトランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。また、右総頸動脈に血圧測定用カテーテルを挿入した。律動的な膀胱収縮が誘発されるまで、約38℃に加温した生理食塩水を  $4.2 \text{ ml/hr}$  の速度で膀胱内に注入した。膀胱内圧の変化は連続的にレコーダーに記録した。律動的膀胱収縮が安定した後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物を、あらかじめ十二指腸に装着したカテーテルを介して投与した。評価項目は膀胱収縮頻度 (10分毎)、膀胱収縮力および平均血圧とし、試験化合物投与後2時間まで観察した。

【0044】

【表2】

実施例	膀胱収縮頻度阻害 max % inhibition / %	膀胱収縮頻度 50%阻害持続時間 / min. (10mg/kg i.d.)
21	54	31

本発明化合物はウレタン麻酔ラットの平均血圧及び膀胱収縮力に変化を及ぼすことなく、以上のように膀胱収縮

頻度の抑制作用を有していた。

【0045】以上の結果から、本発明化合物は膀胱平滑

筋のmaxi-Kチャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁治療薬として有用であることが示された。

【0046】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、クルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

【0047】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1~1000 mg、好ましくは50~200 mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1~500 mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0048】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素、グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりシュガー、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0049】経口投与のための液体組成物は、薬劑的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、EtOHを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0050】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレ

ングリコール、オリーブ油のような植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【実施例】

【0051】次に、実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

#### 【0052】参考例1

2-フルオロアセトフェノン4.14gとマロノニトリル1.98gに、アルミナ(Aluminium oxide Merck 60)1.5gを加え、室温で3時間攪拌した。混合物にクロロホルムを加え、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3.17gの2-[1-(2-フルオロフェニル)エチリデン]マロノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 187 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.62 (3H, s), 7.30-7.47 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

#### 【0053】参考例2

実施例1の化合物2.10gを20mlのジクロロメタンに溶解し、0℃でm-クロロ過安息香酸2.40gを加えて同条件下2時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、2.02gの2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メタンスルフィニルニコチノニトリルを得た。この化合物はこれ以上精製せず次の行程に用いた。

#### 【0054】参考例3

参考例2と同様にして、2-アミノ-6-メタンスルフィニル-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 258 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.82 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.44 (2H, s), 7.55-7.60 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m).

#### 【0055】参考例4

参考例1と同様にして、2-[1-(チオフェン-2-イル)エチリデン]マロノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 175 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.69 (3H, s), 7.38 (1H, dd), 8.09 (1H, dd), 8.22 (1H, dd).

#### 【0056】参考例5

参考例2と同様にして、2-アミノ-6-メチルスルフィニル-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 264 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.81 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 7.46 (2H, s), 7.92 (1H, dd), 7.95 (1H, dd).

#### 【0057】参考例6

参考例1と同様にして、2-[1-(2-フルオロフェニル)プロピリデン]マロノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 201 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.99 (3H, t), 2.95 (2H, q), 7.38-7.48 (2H, m), 7.59 (1H, dt), 7.62-7.68 (1H, m).

#### 【0058】参考例7

2-フルオロベンズアルデヒド30gをMeOH-水(7:3)混合溶媒100mlに溶解し、シアノ酢酸エチル(24g)、グリシン(1.0g)を加えて室温で6時間攪拌した。析出した結晶を濾取しMeOHで洗浄し、47.6gの2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸メチルを得た。

GC-MS  $m/z$ : 205 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.40-7.48 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.16-8.21 (1H, m), 8.62 (1H, s).

#### 【0059】参考例8

参考例7の化合物10gをMeOH-50mlに溶解し、室温でシアノ酢酸エチル4.8g、NaOMe5.3gを加え50℃に加熱し12時間攪拌した。反応液を0℃に冷却後1M塩酸水溶液で中和し、減圧濃縮した。残留物をEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.0gの5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メトキシニコチン酸メチルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 303 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.45 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.29-7.58 (4H, m), 13.50 (1H, brs).

#### 【0060】参考例9

参考例8の化合物3.0gを1,2-ジクロロエタン50mlに溶解し、室温で塩化p-トルエンスルホンクロリド1.9g、トリエチルアミン1.4ml、ジメチルアミノピリジン50mgを加え2時間攪拌した。次に、反応液にアリルアミン2.0gを同条件下加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.0gの6-アリアルアミノ-5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシニコチン酸メチルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 342 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (2H, td), 5.13 (1H, dd), 5.21 (1H, dd), 5.90-5.99 (1H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.71 (1H, brs), 7.98 (1H, t).

#### 【0061】参考例10

実施例18の化合物5.0gをジクロロメタン100mlに溶解し、0℃でm-クロロ過安息香酸(4.7g)を加えて同条件下、2時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.3gの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 293 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.34 (3H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, brs), 9.05 (1H, brs).

#### 【0062】実施例1

参考例1の化合物1.00gとN-ビス(メチルチオ)メチレン-p-トルエンスルホンアミド1.48gと炭酸カリウム1.49gをDMF10mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。水を加え、析出した固体を濾過で除き、濾液を1M塩酸水溶液で酸性とし、EtOAcで抽出し、減圧濃縮した。残留物をEtOHより再結晶し、575mgの2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチルスルフェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 260 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.51 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.09 (2H, s), 7.32-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, dt), 7.52-7.59 (1H, m).

融点(℃): 186-187.

#### 【0063】実施例2

実施例1と同様にして、2-アミノ-6-メチルスルフェニル-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 242 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.52 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.44-7.60 (5H, m).

融点(℃): 178-179.

#### 【0064】実施例3

実施例1と同様にして、2-アミノ-6-メチルスルフェニル-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 248 ( $M+1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.52 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.25 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.85 (1H, dd).

融点(℃): 162-163.

#### 【0065】実施例4

実施例1と同様にして、2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-6-メチルスルフェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 274 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.53 (3H, s), 3.31 (3H, s), 6.83 (2H, s), 7.34-7.42 (3H, m), 7.52-7.59 (1H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 159-160.

#### 【0066】実施例5

参考例2の化合物400mgをMeOH 10mlに溶解し、氷冷下、NaOMe 173mgを加え、一時間攪拌した。反応液に水を加え、1M塩酸水溶液で酸性とした後、析出した固体を濾取した。固体をメタノールより再結晶し、190mgの2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 244 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.68 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, dt), 7.50-7.57 (1H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 157-158.

#### 【0067】実施例6

実施例5と同様にして、2-アミノ-6-メトキシ-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 226 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.83 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.98 (2H, s), 7.47-7.52 (5H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 153-154.

#### 【0068】実施例7

実施例5と同様にして、2-アミノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 232 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.82 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.23 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.79 (1H, dd).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 141-142.

#### 【0069】実施例8

実施例5と同様にして、2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 258 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.31 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.76 (2H, s), 7.31-7.41 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 174-175.

#### 【0070】実施例9

参考例2の化合物400mgをDMF 5mlに溶解し、ベンジルメルカプタン451mgと炭酸カリウム502mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、1M塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた粗生成

物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた油状物をエーテルから結晶化させた。結晶を、EtOHより再結晶し、195mgの2-アミノ-6-ベンジルスルフェニル-4-(2-フルオロフェニル)ニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 336 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.35 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.16-7.20 (2H, s), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.51-7.58 (1H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 129-130.

#### 【0071】実施例10

エチレングリコール10mlにナトリウム427mgを溶解させ、参考例3の化合物500mgを加え、一夜攪拌した。反応液を1M塩酸水溶液で酸性とした後、析出した固体を濾取した。固体をEtOHより再結晶し、204mgの2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 256 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.70 (2H, q), 4.27 (2H, t), 4.83 (1H, t), 6.68 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.43-7.56 (5H, m).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 124-125.

#### 【0072】実施例11

3-ピリジンメタノール998mgをDMF 10mlに溶解し、NaH (60%) 223mgを加え、さらに参考例3の化合物500mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1M塩酸水溶液でpHを3に調整した。析出した固体を濾取し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物をクロロホルムとMeOHに溶解し、4M塩酸-EtOAc溶液1mlを加え、減圧濃縮した。残留物をエーテルから結晶化させ、340mgの2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ニコチノニトリル塩酸塩を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 303 ( $M^+ + 1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.39 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.07 (2H, s), 7.42 (1H, dd), 7.48-7.56 (5H, m), 7.93 (1H, dt), 8.34 (1H, dd), 8.73 (1H, d).

融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ): 174-175.

#### 【0073】実施例12

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸301mgを塩化メチレン10mlに溶解し、オキザリルクロリド0.23mlとDMF 1滴を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロピラン-4-カルボニルクロリドを得た。実施例1の化合物500mgをテトラヒドロピラン10mlに溶解し、氷冷下、93mgのNaH (60%)を加え、さらに先に調整したテトラヒドロピラン-4-カルボニルクロリドを加えた。この反応液に氷冷下、93mgのNaH (60%)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水と1M NaOH水溶

液5m1を加え3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物をエーテルより結晶化し、29.8mgのN-[3-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-

6-メチルスルファニルピリジン-2-イル]テトラヒドロ-4H-ピラン-4-カルボキサミドを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 372( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.60-1.79 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.66-2.78 (1H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.36-3.94 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.37-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, dl), 7.58-7.65 (1H, m), 10.80 (1H, s),

融点(°C): 100-101.

#### 【0074】実施例13

実施例12と同様にして、N-[3-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]テトラヒドロ-4H-ピラン-4-カルボキサミドを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 356( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.90 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, dl), 7.55-7.64 (1H, m), 10.73 (1H, s),

融点(°C): 168-169.

#### 【0075】実施例14

実施例12と同様にして、N-[5-シアノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルスルファニルピリジン-4-イル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミドを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 359 ( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.83-19.4 (2H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.57 (1H, dd), 7.38-7.50 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 10.95 (1H, s),

融点(°C): 104-105.

#### 【0076】実施例15

参考例9の化合物2, 0gをMeOH 30m1に溶解し、室温でトリフルオロボランジエチルエーテルコンプレックス(0, 8.1m1)、10%パラジウム担持炭素1, 0gを加え、90°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をセライトが過し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1, 0gの6-アミノ-5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシニコチン酸メチルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 302( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.35(3H, s), 3.90(3H, s), 7.25-7.36(4H, m), 7.49-7.55(2H, m),

融点(°C): 180-182.

#### 【0077】実施例16

実施例15の化合物1, 1gをMeOH 30m1に溶解し、室温で1M NaOH水溶液20m1を加えて1時間加熱還流した。反応混合物を0°Cに冷却後、1M塩酸水溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサン-EtOAc混合溶媒で洗浄し、0, 90gの6-アミノ-5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシニコチン酸を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 288( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.86(3H, s), 7.23-7.53(6H, m), 12.64(1H, brs),

融点(°C): 200.

#### 【0078】実施例17

実施例16の化合物0, 68gをDMF10m1に溶解し、室温でWSC·HCl 0, 68g, HOBT 0, 48g, 2Mジメチルアミン THF溶液1, 8m1を加えて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をEtOHで洗い、12gの6-アミノ-5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシ-N, N-ジメチルニコチンアミドを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 315( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.63(3H, s), 2.64(3H, s), 3.89(3H, s), 7.18-7.51(6H, m),

融点(°C): 270-271.

#### 【0079】実施例18

(2-フルオロベンジリジン)マロノニトリル30g、メチルイソチオウレア49gをEtOH 500m1に溶解し、室温で酢酸ナトリウム57gを加え2時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン200m1に溶解し、二酸化マンガソ50gを加えて2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、セライトが過し、濾液の溶媒を減圧留去後、得られた粗結晶をEtOHより再結晶し10gの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルスルファニルピリジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 261( $M^+$ +1),

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.48(3H, s), 7.35-7.42(2H, m), 7.59-7.65(2H, m), 7.92(2H, brs),

#### 【0080】実施例19

(2-フルオロベンジリジン)マロノニトリル5, 00g、メチルイソウレア硫酸塩3, 60gをMeOH 1000m1に溶解し、室温で酢酸ナトリウム13gを加え4時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、水を加えEtOAcにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシ

ウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、680mgの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 245 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.32-7.45 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-8.30 (2H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 206-207.

#### 【0081】実施例20

実施例19と同様にして、4-アミノ-6-フェニル-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 243 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.51 (3H, s), 7.50-7.7.63 (3H, m), 7.82-8.25 (4H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 198-199.

#### 【0082】実施例21

4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル500mgをTHF20mlに溶解し、0 $^{\circ}C$ でモルホリン0.78gを加えて同条件下、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.39gの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-モルフォリン-4-イルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 300 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.62-3.63(4H, m), 3.75(4H, t), 7.31-7.37(4H, m), 7.52-7.59(2H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 207.

#### 【0083】実施例22

実施例21と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル塩酸塩を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 284 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.32(4H, t), 3.49(4H, t), 7.25-7.37(4H, m), 7.50-7.58(2H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 185-186.

#### 【0084】実施例23

実施例21と同様にして、4-アミノ-2-ジメチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 258 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.12(6H, s), 7.28-7.37(4H, m), 7.51-7.59(2H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 187-188.

#### 【0085】実施例24

実施例21と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 313 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.77(3H, s), 3.03-3.06(4H, m), 3.30-3.69(4H, m), 7.33-7.62(6H, m).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 182-183.

#### 【0086】実施例25

アリルアルコール0.31gをTHF10mlに溶解し、0 $^{\circ}C$ でNaH(60%)0.14gを加え、参考例10の化合物500mgを加えて同条件下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.14gの2-アリルオキシ-4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 271 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.83(2H, d), 5.25(1H, dd), 5.38(1H, dd), 6.00-6.10(1H, m), 7.35-7.42(2H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.80(2H, brs).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 134-135.

#### 【0087】実施例26

実施例25と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 322 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.49(2H, s), 7.35-7.55(2H, m), 7.56-7.65(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 8.14(2H, brs), 8.36(1H, d), 8.76(1H, s), 8.92(1H, s).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 205-210.

#### 【0088】実施例27

実施例26の化合物0.33gをジクロロメタン10mlに溶解し、0 $^{\circ}C$ でm-クロロ過安息香酸0.26gを加え、1時間攪拌した。反応混合物にMeOH5ml、m-クロロ過安息香酸0.10gを加え、室温に昇温し、2時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をEtOAcで洗浄し、0.28gの4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メトキシ]ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 336 ( $M^+1$ ).

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.34(2H, s), 7.35-7.47(4H, m), 7.51-7.69(2H, m), 7.89(2H, brs), 8.11-8.23(1H, m), 8.37(1H, s).

融点 ( $^{\circ}C$ ): 229-231.

#### 【0089】実施例28

参考例10の化合物0.50gをTHF20mlに溶解し、室温で3-フルオロフェノール0.60g、炭酸セシウム1.1gを加え0.5時間攪拌した。反応混合物に、水を加えEtOAcにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生

成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、  
0.20gの4-アミノ-2-(3-フルオロフェノキシ)-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-  
カルボニトリルを得た。

FAB-MS  $m/z$ : 325 ( $M^+$ ),

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07-7.93 (10H, m),

融点 ( $^{\circ}C$ ): 168-170.

【0090】以下、表3～表15に本発明の別の化合物  
の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の  
方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの  
変法を用いることにより容易に合成することができる。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No: 化合物番号

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{31}$ ,  $R^4$ : 一般式中の置換基 (Me: メチル, Et: エチル, nPr: ノルマルプロピル, iPr: イソプロピル, tBu: ターシャリーブチル, Ph: フェニル, Bu: ベンジル, Py: ピリジル, The: チエニル, Tf: テトラヒドロフランニル, Tp: テトラヒドロピラニル, Mor: モルホリン-4-イル, pyr: ピロリジン-1-イル, di: ジ。なお、置換基の前の数字は置換位置を示し、従って例えば、2-F-Phは2-フルオロフェニルを、3-Me-2-Theは3-メチルチオフェン-2-イルを、2-Tfはテトラヒドロフラン-2-イルを示す。)

【0091】

【表3】

No	$R^1$	$R^2$	No	$R^1$	$R^2$
A1	3-F-Ph	MeO	A26	3-F-Ph	MeS
A2	4-F-Ph		A27	4-F-Ph	
A3	2,3-diF-Ph		A28	2,3-diF-Ph	
A4	2,4-diF-Ph		A29	2,4-diF-Ph	
A5	2,5-diF-Ph		A30	2,5-diF-Ph	
A6	2,6-diF-Ph		A31	2,6-diF-Ph	
A7	2-Me-Ph		A32	2-Me-Ph	
A8	3-Me-Ph		A33	3-Me-Ph	
A9	4-Me-Ph		A34	4-Me-Ph	
A10	3-The		A35	3-The	
A11	2-F-3-The		A36	2-F-3-The	
A12	3-F-2-The		A37	3-F-2-The	
A13	3-Me-2-The		A38	3-Me-2-The	
A14	Ph	Me <sub>2</sub> N	A39	Ph	Mor
A15	2-F-Ph		A40	2-F-Ph	
A16	2-The		A41	2-The	
A17	3-The		A42	3-The	
A18	2-furyl		A43	2-furyl	
A19	2-thiazolyl		A44	2-thiazolyl	
A20	2-naphyl		A45	2-naphyl	
A21	2-pyrrolyl		A46	2-pyrrolyl	
A22	2-pyrazyl		A47	2-pyrazyl	
A23	benzimidazol-5-yl		A48	benzimidazol-5-yl	
A24	indol-5-yl		A49	indol-5-yl	
A25	quinolin-6-yl		A50	quinolin-6-yl	

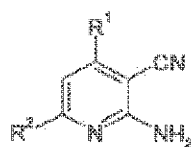
【0092】

【表4】



【0094】

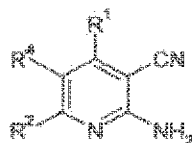
【表6】





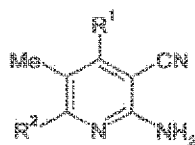
No	$R^1$	$R^2$
A51	3-F-Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
A52	4-F-Ph	
A53	2-F-Ph	
A54	2,3-diF-Ph	
A55	2,4-diF-Ph	
A56	2,5-diF-Ph	
A57	2,6-diF-Ph	
A58	2-Me-Ph	
A59	3-Me-Ph	
A60	4-Me-Ph	
A61	3-Thc	
A62	2-P-3-Thc	
A63	3-P-2-Thc	
A64	3-Me-2-Thc	
A65	2-F-Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-
A66	Ph	EtO-
A67	2-F-Ph	
A68	Ph	

【0093】

【表5】



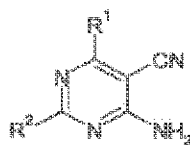
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
A69	2-F-Ph	MeO	Et
A70			nEt
A71			iPr
A72			tBu
A73			CONH <sub>2</sub>
A74			CONHMe
A75			
A76	2-furyl	H	H
A77	2-thiazolyl		
A78	2-naphthyl		
A79	2-pyrrolyl		
A80	2-pyridyl		
A81	benzimidazol-5-yl		
A82	indol-5-yl		
A83	quinolin-6-yl	MeS	Et
A84	2-F-Ph		
A85			
A86			
A87			
A88			
A89			
A90			
A91	2-furyl	H	H
A92	2-thiazolyl		
A93	2-naphthyl		
A94	2-pyrrolyl		
A95	2-pyridyl		
A96	benzimidazol-5-yl		
A97	indol-5-yl		
A98	quinolin-6-yl		



No	$R^1$	$R^2$	No	$R^1$	$R^2$
B1	Ph	MeO	B32	Ph	MeS
B2	3-F-Ph		B33	3-F-Ph	
B3	4-F-Ph		B34	4-F-Ph	
B4	2,3-diF-Ph		B35	2,3-diF-Ph	
B5	2,4-diF-Ph		B36	2,4-diF-Ph	
B6	2,5-diF-Ph		B37	2,5-diF-Ph	
B7	2,6-diF-Ph		B38	2,6-diF-Ph	
B8	2-Me-Ph		B39	2-Me-Ph	
B9	3-Me-Ph		B40	3-Me-Ph	
B10	4-Me-Ph		B41	4-Me-Ph	
B11	3-Thc		B42	3-Thc	
B12	2-F-3-Thc		B43	2-F-3-Thc	
B13	3-F-2-Thc		B44	3-F-2-Thc	
B14	3-Me-2-Thc		B45	3-Me-2-Thc	
B15	3-F-Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	B46	Ph	EtO
B16	4-F-Ph		B47	2-F-Ph	
B17	2-F-Ph				
B18	2,3-diF-Ph				
B19	2,4-diF-Ph				
B20	2,5-diF-Ph				
B21	2,6-diF-Ph				
B22	3-Me-Ph				
B23	3-Me-Ph				
B24	4-Me-Ph				
B25	3-Thc				
B26	2-F-3-Thc				
B27	3-F-3-Thc				
B28	3-Me-2-Thc				
B29	Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-			
B30	2-F-Ph				
B31	Ph				

【0095】

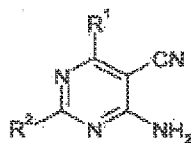
【表7】



No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
C1	Ph	MeO	C25	3-F-Ph	MeS
C2	3-F-Ph		C26	4-F-Ph	
C3	4-F-Ph		C27	2,3-diF-Ph	
C4	2,3-diF-Ph		C28	2,4-diF-Ph	
C5	2,4-diF-Ph		C29	2,5-diF-Ph	
C6	2,5-diF-Ph		C30	2,6-diF-Ph	
C7	2,6-diF-Ph		C31	2-Me-Ph	
C8	2-Me-Ph		C32	3-Me-Ph	
C9	3-Me-Ph		C33	4-Me-Ph	
C10	4-Me-Ph		C34	3-The	
C11	3-The		C35	2-F-3-The	
C12	2-F-3-The		C36	3-F-2-The	
C13	3-F-2-The		C37	3-Me-2-The	
C14	3-Me-2-The		C38	2-The	
C15	2-The		C39	3-The	
C16	3-The		C40	2-furyl	
C17	2-furyl		C41	2-thiazolyl	
C18	2-thiazolyl		C42	2-naphthyl	
C19	2-naphthyl		C43	2-pyrrolyl	
C20	2-pyrrolyl		C44	2-pyridyl	
C21	2-pyridyl		C45	benzimidazol-5-yl	
C22	benzimidazol-5-yl		C46	indol-5-yl	
C23	quinoline-6-yl		C47	quinoline-6-yl	
C24	indol-5-yl				

【0096】

【表8】



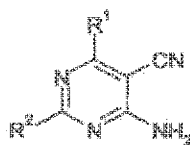
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
C48	Ph	Mor	C72	Ph	Fyt
C49	3-F-Ph		C73	3-F-Ph	
C50	4-F-Ph		C74	4-F-Ph	
C51	2,3-diF-Ph		C75	2,3-diF-Ph	
C52	2,4-diF-Ph		C76	2,4-diF-Ph	
C53	2,5-diF-Ph		C77	2,5-diF-Ph	
C54	2,6-diF-Ph		C78	2,6-diF-Ph	
C55	2-Me-Ph		C79	2-Me-Ph	
C56	3-Me-Ph		C80	3-Me-Ph	
C57	4-Me-Ph		C81	4-Me-Ph	
C58	3-The		C82	3-The	
C59	2-F-3-The		C83	2-F-3-The	
C60	3-F-2-The		C84	3-F-2-The	
C61	3-Me-2-The		C85	3-Me-2-The	
C62	2-The		C86	2-The	
C63	3-The		C87	3-The	
C64	2-furyl		C88	2-furyl	
C65	2-thiazolyl		C89	2-thiazolyl	
C66	2-naphthyl		C90	2-naphthyl	
C67	2-pyrrolyl		C91	2-pyrrolyl	
C68	2-pyridyl		C92	2-pyridyl	
C69	benzimidazol-5-yl		C93	benzimidazol-5-yl	
C70	indol-5-yl		C94	indol-5-yl	
C71	quinolin-6-yl		C95	quinolin-6-yl	

【0097】

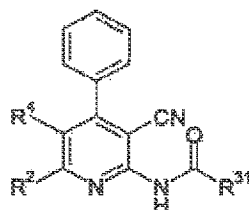
【表9】

【0098】

【表10】



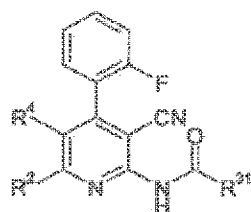
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
C96	Ph	
C97	3-F-Ph	
C98	4-F-Ph	
C99	2,3-diF-Ph	
C100	2,4-diF-Ph	
C101	2,5-diF-Ph	
C102	2,6-diF-Ph	
C103	2-Me-Ph	
C104	3-Me-Ph	
C105	4-Me-Ph	
C106	3-Tha	
C107	2-F-3-Tha	
C108	3-F-2-Tha	
C109	3-Me-2-Tha	
C110	2-Tha	
C111	3-Tha	
C112	2-furyl	
C113	2-thienzyl	
C114	2-naphzyl	
C115	2-pyrzyl	
C116	2-pyridzyl	
C117	benzimidazol-5-yl	
C118	indol-5-yl	
C119	quinolin-6-yl	
C120	Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
C121	2-F-Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-
C122	Ph	
C123	2-F-Ph	BnO
C124	Ph	
C125	2-F-Ph	
C126	Ph	
C127	2-F-Ph	



No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>
D1	MeO	2-Tf	H	D19	MeS	2-Tf	H
D2		3-Tf		D20		3-Tf	
D3		2-Tp		D21		2-Tp	
D4		3-Tp		D22		3-Tp	
D5		4-Tp		D23		4-Tp	
D6		Me		D24		Me	
D7		Ph		D25		Ph	
D8		2-Py		D26		2-Py	
D9		2-The		D27		2-The	
D10		2-Tf	Me	D28		2-Tf	Me
D11		3-Tf		D29		3-Tf	
D12		2-Tp		D30		2-Tp	
D13		3-Tp		D31		3-Tp	
D14		4-Tp		D32		4-Tp	
D15		Me		D33		Me	
D16		Ph		D34		Ph	
D17		2-Py		D35		2-Py	
D18		2-The		D36		2-The	

【0099】

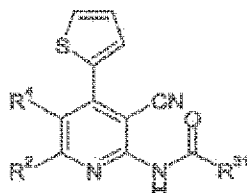
【表11】



No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>
D37	MeO	2-Tf	H	D64	MeS	2-Tf	H
D38		3-Tf		D65		3-Tf	
D39		2-Tp		D66		2-Tp	
D40		3-Tp		D67		3-Tp	
D41		Me		D68		Me	
D42		Ph		D69		Ph	
D43		2-Py		D70		2-Py	
D44		2-The		D61		2-The	
D45		2-Tf	Me	D62		2-Tf	Me
D46		3-Tf		D63		3-Tf	
D47		2-Tp		D64		2-Tp	
D48		3-Tp		D65		3-Tp	
D49		4-Tp		D66		4-Tp	
D50		Me		D67		Me	
D51		Ph		D68		Ph	
D52		2-Py		D69		2-Py	
D53		2-The		D70		2-The	

【0100】

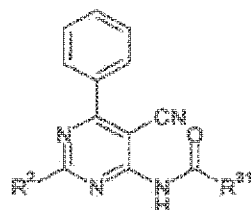
【表12】



No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>4</sup>
D71	MeO	2-Tf	H	D89	MeS	2-Tf	H
D72		3-Tf		D90		3-Tf	
D73		2-Tp		D91		2-Tp	
D74		3-Tp		D92		3-Tp	
D75		4-Tp		D93		4-Tp	
D76		Me		D94		Me	
D77		Ph		D95		Ph	
D78		2-Py		D96		2-Py	
D79		2-The		D97		2-The	
D80		2-Tf	Me	D98		2-Tf	Me
D81		3-Tf		D99		3-Tf	
D82		2-Tp		D100		2-Tp	
D83		3-Tp		D101		3-Tp	
D84		4-Tp		D102		4-Tp	
D85		Me		D103		Me	
D86		Ph		D104		Ph	
D87		2-Py		D105		2-Py	
D88		2-The		D106		2-The	

【0101】

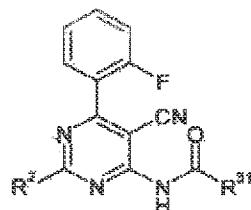
【表13】



No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>
E1	MeO	2-Tf	E24		Me
E2		3-Tf	E25		Ph
E3		2-Tp	E26		2-Py
E4		3-Tp	E27		2-The
E5		4-Tp	E28		2-Tf
E6		Me	E29		3-Tf
E7		Ph	E30		2-Tp
E8		2-Py	E31		3-Tp
E9		2-The	E32		4-Tp
E10	MeS	2-Tf	E33	Mor	Me
E11		3-Tf	E34		Ph
E12		2-Tp	E35		2-Py
E13		3-Tp	E36		2-The
E14		4-Tp	E37		2-Tf
E15		Me	E38		3-Tf
E16		Ph	E39		2-Tp
E17		2-Py	E40		3-Tp
E18		2-The	E41		4-Tp
E19		2-Tf	E42	Mor	Me
E20		3-Tf	E43		Ph
E21		2-Tp	E44		2-Py
E22		3-Tp	E45		2-The
E23		4-Tp			

[0102]

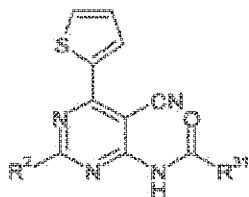
【表14】





No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>31</sup>
E46	MeO	2-Tf	E68		Me
E47		3-Tf	E69		Ph
E48		2-Tp	E70		2-Py
E49		3-Tp	E71		2-The
E50		4-Tp	E72		2-Tf
E51		Me	E73		3-Tf
E52		Ph	E74		2-Tp
E53		2-Py	E75		3-Tp
E54		2-The	E76		4-Tp
E55	MeS	3-Tf	E77	Mor	Me
E56		2-Tp	E78		Ph
E57		3-Tp	E79		2-Py
E58		4-Tp	E80		2-The
E59		Me	E81		2-Tf
E60		Ph	E82		3-Tf
E61		2-Py	E83		2-Tp
E62		2-The	E84		3-Tp
E63		2-Tf	E85		4-Tp
E64		3-Tf	E86	Mor	Me
E65		2-Tp	E87		Ph
E66		3-Tp	E88		2-Py
E67		4-Tp	E89		2-The

[0103]

【表15】



No	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	No	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
E90	MeO	2-Tf	E113		Me
E91		3-Tf	E114		Ph
E92		2-Tp	E115		2-Py
E93		3-Tp	E116		2-Ths
E94		4-Tp	E117		3-Tf
E95		Me	E118		3-Tf
E96		Ph	E119		2-Tp
E97		2-Py	E120		3-Tp
E98		2-Ths	E121		4-Tp
E99		2-Tf	E122		Me
E100	MeS	3-Tf	E123	Ph	Ph
E101		2-Tp	E124		2-Py
E102		3-Tp	E125		2-Ths
E103		4-Tp	E126		2-Tf
E104		Me	E127		3-Tf
E105		Ph	E128		2-Tp
E106		2-Py	E129		3-Tp
E107		2-Ths	E130		4-Tp
E108		2-Tf	E131		Me
E109		3-Tf	E132		Ph
E110		2-Tp	E133	Mor	2-Py
E111		3-Tp	E134		2-Ths
E112		4-Tp			

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	予コード (参考)
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	
31/506		31/506	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 13/02		A 6 1 P 13/02	
21/02		21/02	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
// C 0 7 D 213/85		C 0 7 D 213/85	
239/47		239/47	Z
401/12		401/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	

(72)発明者	岡崎 利夫			Fターム(参考)	4C055 A401 B403 B406 BA16 BA42
	茨城県つくば市御幸が丘	21	山之内製薬		B447 B452 BB01 BB02 BB04
	株式会社内				CA02 CA03 CA58 CA59 CB01
(72)発明者	平野 雄介				CB02 DA08 DA13
	茨城県つくば市御幸が丘	21	山之内製薬		4C063 A401 BB08 BB09 CC31 CC75
	株式会社内				CC78 CC92 DD12 EE01
					4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42
					BC50 BC73 CA02 CA04 GA07
					GA08 MA01 MA04 NA14 ZA81
					ZA94 ZU02